

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ



Akutní stavy v nefrologii
Acute stages in nephrology

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra biologických a lékařských věd

Akutní selhání ledvin – definice, příčiny, klinický obraz, diagnostika

**Charles University in Prague
Fakulty of Pharmacy in Hradec Králové**

Department of Biological and Medical Sciences

Acute Renal Failure – Definition, Causes, Clinical Picture, Diagnostics

Souhrn

Ledviny mají mnoho specifických funkcí. Vedle regulace krevního tlaku, acidobazické rovnováhy (ABR) a tvorby hormonů (např. erytropoetinu), vylučují z těla dusíkaté látky. Ledviny jsou proto nezbytné pro udržení homeostázy. U zdravých ledvin činí glomerulární filtrace (GF) 120 – 130 ml/min. K selhání dochází tehdy, klesne – li GF pod 20 ml/min. Akutní selhání ledvin (ASL) vzniká náhle. Většinou se jedná o vratný stav, který je charakterizován tím, že ledviny nejsou schopny udržovat stálost vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek. Podle příčiny dělíme ASL na prerenální, renální a postrenální. U 5% hospitalizovaných pacientů byl zjištěn významný pokles renálních funkcí, u 20% z nich došlo k rozvoji ASL. Těžká forma se rozvíjí hlavně u pacientů s popáleninami a po traumatech jako následek multiorgánového selhání. Přítomnost ASL významně zvyšuje riziko úmrtí. Podle statistiky Evropské nefrologické společnosti na samotné ASL umírá 8% , při multiorgánovém selhání 70%. V České republice má s ledvinami problém 10 – 15% obyvatel, z toho až 90% o své nemoci ještě neví. U pacientů je důležité včasnou diagnózou a adekvátní léčbou zabránit renálnímu selhání. Bohužel u třetiny případů je po vyhledání lékařské pomoci pozdě. Klinická nefrologie zažívá v posledním údobí obrovský rovoj. V současné době máme na našem území 87 dialyzačních center, kam pravidelně dochází přes 4 tisíce pacientů. Ročně se provádí více než čtyřista transplantací ledvin, dalších třista pacientů na operaci ještě čeká. Tito lidé se na řadu dostanou nejdříve po dvanácti měsících od zápisu do seznamu čekatelů.

Abstract

Kidneys have got lots of specific functions. Besides the blood pressure regulation, acid base balance and production of hormones (e.g. erythropoetin) kidneys discharge nitrogen substances out of the body. That is why the kidneys are necessary for maintenance of homeostasis. Healthy kidneys' glomerular filtration rate (GFR) is about 120-130 ml/min. Kidney's failure comes if the GFR decreases under 20 ml/min. The acute renal failure (ARF) comes suddenly and in most cases it is reversible status. In these cases the kidneys are not able to maintain permanent state of inner environment not even of basal conditions. According to the causation the ARF is classified into pre-renal, renal and post-renal. In 5% of hospitalized patients the significant decrease of renal functions was discovered. In 20% of these cases the ARF occurred. The heavy form of ARF develops predominantly at the patients with burn injuries and after trauma as a consequence of multiple organ failure (MOF). Presence of ARF increases the chance for dying. In accordance with the statistics of European Society of Nephrology 8% of patients die of single ARF while as compared with MOF it is almost about 70%. In the Czech Republic about 10-15% of inhabitants have got problems with their kidneys but as many as 90% of them have not known about their disease yet. It is very important to preclude the renal failure by timeous diagnosis and adequate treatment. Unfortunately one third of patients it is too late after seeking of medical help. Clinical nephrology takes huge development recently. Nowadays there are 87 dialysis centers in our country, that are regularly visited by over 4 thousand patients. Yearly more than 4 hundred kidney transplantations are done and other 3 hundred patients still remain waiting for transplantation. These people are in order of precedence at least for 12 months from their registration in the waiting list.

Seznam zkratek

ABR	Acidobazická rovnováha
ADH	Antidiuretický hormon
ASL	Akutní selhání ledvin
ATN	Akutní tubulární nekróza
GF	Glomerulární filtrace
GN	Glomerulonefritida
HUS	Hemolyticko – uremický syndrom
RPGN	Rychle progredující glomerulonefritida
TK	Krevní tlak

Prohlašuji, že bakalářskou práci na téma „Akutní stavy v nefrologii“ jsem vypracovala samostatně pod vedením svého vedoucího bakalářské práce a veškeré podkladové materiály, z nichž jsem vycházela, jsou uvedeny v Seznamu literatury. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové 2011

.....

Podpis

Mé poděkování patří vedoucímu bakalářské práce doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. za cenné připomínky a rady při vypracování bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat svým nejbližším za podporu během studia.

Obsah

1. Úvod	11
1.1 Definice ASL	11
1.2 Výskyt a příčiny ASL	11
2. Akutní selhání ledvin	12
2.1 Příčiny ASL	12
2.1.1 Prerenální ASL	13
2.1.2 Renální ASL	14
2.1.2.1 Primární glomerulární léze	15
2.1.2.1.1 Rychle progredující glomerulonefritida	15
2.1.2.2 Tubulointersticiální poškození	16
2.1.2.2.1 ASL při tubulárním poškození	16
2.1.2.2.2 ASL při intersticiálním poškození	17
2.1.3 Postrenální ASL	17
2.2 Volné radikály	18
2.2.1 Chemická povaha volných radikálů	18
2.2.2 Vznik volných kyslíkových radikálů	19
2.3 ASL v dětském věku	20
2.3.1 Hemolyticko – uremický syndrom	20
2.4 Strukturální a funkční změny u ASL	21
2.5 Klinický obraz ASL	21
2.5.1 Příznaky a komplikace	22
2.5.1.1 Porucha erytropoezy jako následek ASL	22
2.5.1.2 Elektrokardiografické změny	22
2.6 Diagnostika ASL	23
3. Laboratorní diagnostické metody u ASL	25
3.1 Močovina (urea)	25
3.1.1 Plazmatická koncentrace urey	25
3.2 Kreatinin	25
3.2.1 Plazmatická koncentrace kreatininu	26
3.2.2 Stanovení kreatininu v moči	26
3.2.3 Clearance endogenního kreatininu	26
3.3 Posouzení kompletního krevního obrazu a koagulačních parametrů	27

3.4 Mikroskopický rozbor moči	27
3.5 Biochemické vyšetření krve	28
3.6 Výdej moči	28
3.7 Biochemické vyšetření moči	28
3.8 Výpočet frakční exkrece sodíku	29
4. Závěr	29
5. Seznam literatury	30

1. Úvod

1.1 Definice akutního selhání ledvin

Akutní selhání ledvin (ASL) je charakterizováno jako náhlý pokles exkretně-metabolické funkce ledvin. Často se jedná o reverzibilní proces. Při tomto poškození dochází v organismu k retenci dusíkatých katabolitů, jehož následkem je hyperazotemie. U těžší formy ASL, která je nazývána jako oligoanurická forma, je výrazně snížena diuréza. Při oligurii se tvoří méně než 300 ml moči za 24 h. Při anurii je tvorba moči snížena pod 100 ml/24 h. Neoligoanurická forma je spojena s těžkým poklesem renálních funkcí, kde je diuréza zachována díky reziduálním okrskům renální tkáně. U obou forem ASL může docházet k rozvoji uremického syndromu. (1, 2)

Jednotlivé kapitoly bakalářské práce byly sepsány na základě zadání z roku 2009 a to postupně:

- příčiny ASL na základě strukturálních a funkčních změn,
- klinický obraz ASL,
- laboratorní diagnostické metody u ASL.

1.2 Výskyt a příčiny akutního selhání ledvin

V roce 1917 německý patolog Hackradt poprvé detailněji popsal případ ASL u vojáků po těžkých traumatech. Další poznatky pocházejí z roku 1941 během letecké války o Velkou Británii a jsou připisovány Bywatersovi a Bealloví. Již roku 1943 byla klinicky použita hemodialýza J. W. Kolffem. Později se ukázalo, že velký výskyt ASL bývá často spojován s válečnými konflikty a živelnými katastrofami. (1)

Velmi často jsou onemocnění ledvin spojena také s poruchou metabolismu. Jedná se zejména o kombinované poruchy, které postihují více orgánů najednou. (2)

Většina studií sleduje výskyt ASL v nemocniční populaci. Přesná incidence tohoto onemocnění v celé populaci proto není známa. Incidence je odhadována na 172 dospělých na 1 milion obyvatel za rok. Negativními faktory pro nárůst incidence je stoupající věk. V nemocnicích se liší podle oddělení. Všeobecně zaměřená oddělení se

s ASL setkávají zřídka, vyskytuje se zde u 5 % nemocných. Na jednotkách intenzivní péče je výskyt ASL až u 23 % nemocných. (3, 4)

ASL je vždy způsobeno renálním poškozením, ale dle prvotních příčin dělíme ASL na prerenální, renální a postrenální. Výskyt prerenálního ASL se pohybuje mezi 40- 80 % ze všech případů akutního selhání ledvin, příčinou je renální hypoperfuze. U primárně renálních příčin se incidence pohybuje pouze kolem 10 % ze všech případů. Postrenální ASL způsobuje překážka v urodynamice. I krátkodobá a především oboustranná obstrukce trvající několik hodin může vést k ASL. (4)

Velkým úspěchem dnešní medicíny je pokles původní mortality z 90 % na současných 5 %. Toto číslo však není jednoznačné, mortalita ASL se liší podle příčiny. Největší mortalita ASL je zaznamenávána po traumatech či náročných chirurgických zákrocích, kde je úmrtnost až 60%. Na ASL vyvolané toxiny umírá průměrně 30 %. (1, 4)

2. Akutní selhání ledvin

2.1 Příčiny ASL

Patofyziologie ASL je vymezena čtyřmi hlavními mechanismy:

1. Pokles průtoku krve kortikální vrstvou ledviny
2. Změna permeability glomerulární membrány
3. Tubulárním refluxem
4. Tubulární obstrukce (1, 5)

Na průběhu ASL se však nepodílí vždy jen jediný z uvedených činitelů, ale více faktorů. Může se jednat o patogenetické mechanismy. Pro zachování tubulární a glomerulární funkce ledvin je nutná dostatečná perfuze ledvinné tkáně oxygenovanou krví. Spouštěcím mechanismem selhání je nejčastěji změna prokrvení ledvin z různých příčin. Pro správnou funkci ledvin je nutná i anatomická a funkční integrita renálního parenchymu a volná pasáž vývodními cestami. K ASL může dojít při porušení kteréhokoliv mechanismu. (1, 2, 4, 5)

Podle příčin dělíme ASL na:

- prerenální (tzv. funkční, hemodynamické, asi 55 % případů)
- renální (primární poškození ledvin, asi 40 % případů)
- postrenální (urologické, asi 5 % případů) (1, 2, 4, 5, 6)

2.1.1 Prerenální ASL (hemodynamické)

Nejčastější formou ASL je prerenální. Vyskytuje se u 55 % všech případů. Základní příčina je extrarenální, poškození ledvin je sekundární v důsledku systémových hemodynamických změn. Tyto změny spolu s poklesem glomerulární filtrace (GF) jsou reverzibilní, pokud dojde včas k úpravě poruchy systémové hemodynamiky. Jestliže však ischemie ledvin trvá, dochází k morfologickému poškození renálního parenchymu a vzniku akutní tubulární nekrózy (ATN). V těchto případech nedochází k okamžitému vzestupu diurézy a GF. Reparace je dlouhodobější a probíhá podobně jako u nefrotoxického poškození parenchymu. (1, 6, 7)

	Příčina hemodynamických změn	
1	velké a rychlé ztráty krve	trauma nebo vnitřního krvácení
2	velké ztráty vody a elektrolytů	silná dehydratace (velké průjmy, zvracení, nadměrné pocení, osmotická diuréza, např. při předávkování diuretiky apod.)
3	akutní poškození myokardu a následné poškození systémové hemodynamiky	po infarktu myokardu, nebo šoku z jakékoliv příčiny

Tabulka 1: Příčiny prerenálního ASL (6, 7)

Organismus reaguje na renální hypoperfuzi řadou kompenzačních mechanismů s cílem zachovat homeostázu. Tyto mechanismy se aktivují při poklesu renální perfuze spojené s poklesem systémového TK pod 80 mm Hg a jsou schopné způsobit vazokonstrikci vas afferens i vas efferens a tím redukovat průtok plazmy glomerulem a kapilární tlak. Kompenzační mechanismy zahrnují zvýšenou sympatikotonii, stimulaci sekrece katecholaminů, aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a zvýšenou sekreci

ADH. Zpočátku se zvyšuje cévní rezistence v aferentní arteriole (myogenní reflex a tubuloglomerulární zpětný mechanismus), současně se částečně vyrovnávají tyto vazokonstrikční účinky působením lokálních vazodilátorů (prostaglandiny a kininy). Pro udržení GF je důležitý efekt angiotenzinu II spočívající v převaze vazokonstrikce v oblasti vas efferens. (1, 5)

2.1.2 Renální ASL

U tohoto typu ASL je primárně poškozen ledvinový parenchym. Jedná se o patologické stavy, které postihují převážně tubulární buňky a intersticiu, jiné postihují hlavně glomeruly a u některých forem se jedná o primární postižení velkých ledvinových cév. Většinou se jedná o ischemické nebo toxické poškození tubulárních buněk vedoucí k jejich nekróze. (1, 6, 7)

Renální ASL lze rozdělit na základě vyvolávajících faktorů do těchto skupin :

- Ischemické poškození parenchymu - vzniká následkem těžké ischemie doprovázené morfologickým poškozením ledvin. Na rozdíl od prerenálního nedochází bezprostředně po odstranění k úpravě. (1, 6, 7)
- Poškození parenchymu exogenními nebo endogenními látkami s nefrotoxickým účinkem: Intoxikace houbami (např. *Amanita phalloides*), těžkými kovy nebo některými farmaky. Toxické látky se mohou kumulovat v tubulárních epitelových buňkách nebo v intersticiu dřeně ledviny. V současné době je otrava těžkými kovy méně častá, avšak klinicky významná. V důsledku zvýšení průmyslové výroby vzrůstá koncentrace rtuti v prostředí. Rtuť se do organismu dostává různými způsoby. Nejčastěji kontaminovanou potravou, inhalací nebo přímým kontaktem s pokožkou. Rtuť prochází hematoencefalickou bariérou a kumuluje se hlavně v mozku, játrech a ledvinách. Její nefrotoxicita souvisí se vznikem volných radikálů a změnou propustnosti membrán. (1, 6, 7, 8)
- Akutní tubulointersticiální nefritidy: alergické akutní tubulointersticiální nefritidy, akutní pyelonefritis, akutní hyperkalcemické poškození ledvin (1, 7)

- Akutní a rychle progredující glomerulonefritidy: akutní poststreptokoková glomerulonefritida, systémový lupus erythematoses (1, 7)
- Vaskulární onemocnění ledvin: trombóza renálních žil, maligní nefroskleróza, okluze renálních artérií (1, 7)

2.1.2.1 Primární glomerulární léze

Vaskulitidy a glomerulonefritidy, které způsobují primární poškození ledvin představují přibližně 10% všech případů. Výskyt akutní glomerulonefritidy v našich podmínkách výrazně poklesl. Ve střední Evropě má klinický význam Rychle progredující glomerulonefritida (na podkladě GN antirenální nebo imunokomplexové) a Wegenerova granulomatóza. (1, 5, 6)

2.1.2.1.1 Rychle progredující glomerulonefritida (RPGN)

RPGN je charakterizována rychlým vývojem renálního postižení. Toto onemocnění vede k ledvinnému selhání během týdnů až měsíců. Při podezření na RPGN je nutná biopsie ledvin a vyšetření autoprotilátek. Bez včasné terapie pacienta může RPGN vést k ireverzibilnímu poškození ledvin, které ohrožují nemocného na životě. Ve většině případů je příčinou tvorba protilátek proti bazální membráně glomerulů. Příčiny mohou být různé. Příklady jsou uvedeny v tabulce č. 2. (1, 4, 5, 6)

Systémové choroby	➤ systémový lupus erythematoses ➤ revmatoidní artritida
Primární glomerulonefritida	➤ mezangiální IgA nefropatie ➤ membranózní nefropatie
Postinfekční glomerulonefritida	➤ poststreptokoková glomerulonefritida (GN)
Primární systémové vaskulitidy	➤ idiopatická RPGN
Lékové postižení	➤ Penicilamin ➤ Hydralaziny ➤ Rifamicin

Tabulka č. 2: Příčiny RPGN (5,6)

Klinicky významné jsou především systémový lupus erythematoses, wegerova granulomatóza a polyarteritis nodosa. Incidence akutní poststreptokokové GN v současnosti výrazně klesla a ASL způsobuje jen vzácně. (1, 2, 4, 5)

2.1.2.2 Tubulointersticiální poškození

Tubulointersticiální poškození je často spojeno se sepsí nebo šokem. Onemocnění je charakterizováno poškozením renálních tubulů a zánětlivými procesy postihujícími intersticiu. Tubulointersticiální poškození se vyskytuje současně, ale z hlediska příčiny se rozděluje na ASL primárně tubulární a ASL intersticiální. Hlavní příčiny jsou uvedeny v tabulce č. 3. (1, 2, 5)

Léky	➤ antibiotika ➤ analgetika
Infekce	➤ bakteriální ➤ virová
Infiltrace maligními buňkami	➤
Systémová onemocnění	➤ systémový lupus erythematoses ➤ sarkoidóza

Tabulka č. 3: Hlavní příčiny akutní tubulointersticiální nefritidy (1, 5)

2.1.2.2.1 ASL při tubulárním poškození

Tubulární poškození může nastat vlivem ischemie nebo toxinů. Renální tubulární buňky jsou vůči toxinům velmi zranitelné. V důsledku zpětné resorpce vody, elektrolytů a močoviny dochází v tubulech ke zvyšování koncentrace toxické látky, která se pak může zapojit do metabolismu tubulární buňky. Do ASL primárně tubulárního řadíme akutní tubulární nekrózu (ATN) a intratubulární obstrukci. Příklady tubulárního poškození vedoucího k ASL jsou uvedeny v tabulce č.4. (1, 2, 4, 5)

ATN	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ischemie ➤ septické stavy ➤ nefrotoxické látky : antibiotika, cytostatika a imunosupresiva, glykoly, houby, jedy, těžké kovy ➤ při těhotenství a porodu
Intratubulární obstrukce	<ul style="list-style-type: none"> ➤ depozice proteinů

Tabulka č. 4: Příčiny ASL primárně tubulárního (5, 6)

2.1.2.2.2 ASL při intersticiálním poškození

Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, charakterizovaných intersticiálním zánětem s převahou lymfocytů a granulocytů. V některých případech se současným poškozením tubulů. (1, 4,5)

Klinicky významné jsou:

- Akutní intersticiální poléková nefritida poškozující i tubuly, uplatňují se imunitní procesy (5, 6)
- Postižení intersticia u hemoblastóz a systémových onemocněních: u myelo- a lymfoproliferativních chorob (1, 5)

2.1.3 Postrenální ASL

Postrenální ASL vzniká překážkou v urodynamice, která vyvolá vzestup tlaku nad obturovaným místem. K ASL může vést i krátkodobá obstrukce. Stává se tak zejména při oboustrané obstrukci či postižení solitární ledviny. Častá je reflexní anurie druhé ledviny při renální kolice. Příklady vzniku ASL z postrenálních příčin jsou uvedeny v tab. č. 5. (1, 2, 5)

Konkrementy	<ul style="list-style-type: none"> ➤ reflexní anurie druhé ledviny ➤ solitární ledvina
Prostata	<ul style="list-style-type: none"> ➤ hypertrofie ➤ tumor ➤ zánět
Tumory	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ureter ➤ pánvička ➤ měchýř
Velká krevní koagula a nekrotické tkáně	<ul style="list-style-type: none"> ➤ po operaci ➤ po biopsii ➤ nekrózy

Tabulka č. 5: ASL z postrenálních příčin (5)

2.2 Volné radikály

Volné radikály jsou molekuly zodpovědné za stárnutí a poškození tkáně. Jejich přítomnost v organismu může vést k rozvoji některých nemocí. Tyto částice vznikají za normálních i patologických stavů. Ve fyziologii se pod pojmem radikál rozumí částice, která posiluje redoxní reakce vnitřního prostředí organismu a snižuje hladinu antioxidantů. Antioxidanty jsou schopny tyto částice zachytit a zničit. Přesto se v organismu radikály vyskytují a v některých případech jejich hladina stoupá. (9, 10)

2.2.1 Chemická povaha volných radikálů

Radikál je atom nebo molekula, která ve své struktuře obsahuje jeden nebo více nepárových elektronů. Tyto částice mají poločas své existence řádově v tisícinách sekundy. Svými účinky jsou proto omezeny na místo vzniku. Při zvýšení koncentrace volných radikálů však dochází k řetězové reakci a vzniku sekundárních volných radikálů, které vedou k projevu nežádoucích účinků na místech vzdálených od původního vzniku. (9, 10)

Nejčastější jsou volné radikály, které ve svém centru obsahují kyslík. Může se jednat o superoxid kyslíku a hydroxylový radikál. (9, 10)

Jako reaktivní kyslíkové molekuly označujeme peroxid vodíku a kyselinu chlornou. Tyto molekuly neobsahují nepárový elektron, ale mohou vést ke vzniku vlastních volných radikálů. Reaktivní kyslíkové molekuly jsou v porovnání s radikály méně reaktivní, mají delší poločas a snadněji procházejí membránami. (9)

2.2.2 Vznik volných kyslíkových radikálů

Volné kyslíkové radikály mohou vznikat extracelulárně i intracelulárně. Vlastními místy intracelulárního vzniku těchto radikálů jsou oxidázové enzymatické systémy peroxisomů a mitochondriální a jaderné membrány. Monocyty, polymorfnukleáry a makrofágy pak představují rozhodující buněčnou formaci pro tvorbu volných radikálů. K výraznému vzestupu koncentrace radikálů dochází po aktivaci jejich enzymatických systémů. (9)

Tato aktivace může být zahájena mechanismy (s ohledem na vznik ASL):

- zánětlivými (vaskulitida, GN)
- toxickými (antibiotika, RTG – kontrastní látky)
- infekčními (hemolyticko-uremický syndrom - HUS)
- jinými (obstrukce, radiační záření) (9)

Volné radikály vznikají za běžných podmínek, ale ve většině případů se výrazněji neuplatňují. Důvodem je existence intracelulárních a extracelulárních antioxidačních mechanismů. Mezi tyto mechanismy patří transferin, albumin, kataláza v peroxisomech a vitaminy C a E. . Antioxidant je schopen poskytnout volnému radikálu elektron a tím zastavit řetězovou reakci. Z této definice vyplývá, že po poskytnutí elektronu se z antioxidantu stává radikál. Antioxidanty v této podobě nejsou škodlivé, protože nejsou reaktivní. Porucha rovnováhy mezi antioxidačními mechanismy a vznikem volných radikálů je limitující pro vznik nemocí. K nerovnováze dochází při selhání obranných mechanismů nebo při nadměrné produkci radikálů. Pro pochopení vlastní patogeneze a následnou terapii je důležité znát mechanismy vedoucí k ASL. V souvislosti s rozvojem molekulární biologie lze proto použít léčbu na buněčné úrovni v podobě antioxidancií a monoklonálních protilátek. (9, 10)

2.3 ASL v dětském věku

ASL představuje závažnou klinickou situaci v každém věku. Predilekce ASL k jednotlivým věkovým kategoriím dítěte neexistuje. Manifestace tohoto onemocnění je možná jak v neonatálním tak adolescentním věku. Příčiny ASL v dětském věku mohou být opět prerenální, renální a postrenální. Nejčastější příčiny ASL u dětí jsou uvedeny v tabulce č. 6. (9, 11)

ATN	<ul style="list-style-type: none">➤ šok➤ léky/drogy➤ hypoxie/ischemie
Poškození renovaskulárního endotelu	<ul style="list-style-type: none">➤ hemolyticko – uremický syndrom (HUS)➤ trombóza renální žíly
Obstrukce	<ul style="list-style-type: none">➤ tumor
Neoplázie	<ul style="list-style-type: none">➤ metastázy➤ komplikace protinádorové léčby

Tab. č. 6: Hlavní příčiny ASL u dětí (12)

Mezi nejvýznamnější nefrotoxiny dětského věku patří vysoké dávky kyseliny askorbové, houby a etylenglykol. (12)

2.3.1 Hemolyticko – uremický syndrom

Toto onemocnění se nejčastěji vyskytuje u dětí a je hlavní příčinou ASL. Nejvyšší incidence je do 5 let věku a obě pohlaví jsou postižena stejně. U starších dětí může HUS vyústit v chronické postižení ledvin. U dospělých je diagnostikován vyjimečně. HUS je dáván do souvislosti s patogeny rodu *Campylobacter*, *Yersinia* a *Salmonella*. Avšak z více než 75 % je HUS spojován s patogenními kmeny *E. coli*, které produkují verotoxin, někdy také označený jako Shiga toxin. V lidském organismu tento toxin způsobuje prodromální stádium průjmů (diarrhoe). Z toho vyplývá označení D+ HUS (klasická forma HUS). (13, 14)

D+ HUS je komplexní onemocnění, které se vyznačuje mikroangiopatickou hemolytickou anémií a ASL. Klasická forma se vyskytuje u 90 % ze všech případů. (13, 14)

Atypický HUS (D- HUS) se vyskytuje zhruba u 5 – 10 % případů. Manifestuje bez prodromálního stádia průjmů a není spojen s nízkými věkovými kategoriemi. D- HUS má těžký průběh s extrarenální symptomatologií. Mortalita je až 80%. (13, 14)

2.4 Strukturální a funkční změny u ASL

ASL se od chronického selhání ledvin liší tím, že se jedná o poruchu schopnosti ledvin vyloučit dusíkaté látky. ASL je porucha v dynamice, zatímco chronické selhání je postupný úbytek funkčního parenchymu. Ke kompletní úpravě GF dojde tehdy, neklesne-li počet funkčních nefronů pod kritickou mez. Pokud jejich množství pod tuto mez poklesne, pokračující hyperfiltrace vede k postupné glomerulární skleróze a rozvoji chronické renální insuficience (15, 16)

2.5 Klinický obraz ASL

Klinický obraz závisí na vyvolávající příčině, fázi ASL, přidružených chorobách a komplikacích. Při ASL nejvíce dominuje retence dusíkatých látek. Proto se tento stav nazývá také azotemie. Hlavním příznakem ASL je oligurie. Ne vždy je však ASL spojeno s oligurií. Tato fáze trvá obvykle 10 – 14 dní a je doprovázena azotemií, která se může vyskytovat i u neoligurické formy. Při oligurii se zvyšuje hladina kreatininu a urey. Postupně se vyvíjí hyponatremie, edémy a překrvení plic. Zároveň klesá eliminace draslíku a vzniká hyperkalemie. Může dojít k bradykardii a zástavě srdeční činnosti. Ze snížené exkrece fosfátů se objevuje i hyperfosfatemie obvykle spojená s hypokalcemií a hypermagnezií. Metabolická acidoza vzniká následkem retence organických kyselin, která způsobuje zadržování plazmatických bikarbonátů. Ze sníženého vylučování kyseliny močové vzniká hyperurikemie. (15,17,18)

2.5.1 Příznaky a komplikace ASL

Při prerenálním a renálním selhání dominuje žízeň, suché sliznice a snížený kožní turgor jako známka deplece extracelulární tekutiny. Postrenální ASL je často asymptomatické. Při obstrukci močového měchýře může docházet k pyurii či hematurii.(18)

Pacient je ohrožen zejména hyperkalemií, metabolickou acidózou. Také se může plně rozvinout uremický syndrom s perikarditidou, pleuritidou, zvracením, průjmem, encefalopatií a dalšími symptomy. (17)

Mezi hlavní komplikace ASL patří:

- abnormality ve vodním a elektrolytovém hospodářství
- kardiovaskulární komplikace (arytmie, srdeční zástava)
- gastrointestinální komplikace (nauzea, zvracení)
- plicní postižení (edém plic)
- infekční komplikace (pneumonie a infekce močových cest)
- neurologické a psychické projevy (letargie, somnolence) (16)

2.5.1.1 Porucha erythropoezy jako náledek ASL

Ledviny produkují hormon erythropoetin, který je nezbytný pro tvorbu červených krvinek (erythropoezu). Při akutní insuficienci ledvin proto dochází k poruše erythropoezy. Vyvíjí se normocytární normochromní anémie. Zvýšený počet leukocytů je důsledek tkáňové poruchy. Společně s erytrocyty klesá i počet trombocytů, což může vést ke zvýšené krvácivosti. (17)

2.5.1.2 Elektrokardiografické změny

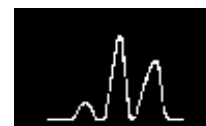
Normální hladina kalia se pohybuje v rozmezí 3,5 – 5,2 mmol/l. Vlivem snížené eliminace draslíku se rozvíjí hyperkalemie. Po překročení hladiny kalia nad 6,5 mmol/l se objevují elektrokardiografické změny (viz níže). (19)

Oproti normálnímu EKG se při hyperkalemii objevují tyto změny :

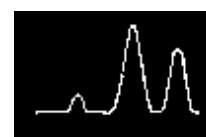
- Hrotnaté T vlny; hladina kalia: 6,0 – 7,0 mmol/l (19)



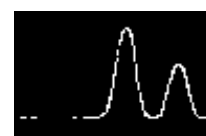
- Rozšíření úseku QRS; 7,0 – 8,0 mmol/l (19)



- Prodloužení úseku RR; 8,0 – 9,0 mmol/l (19)



- Oploštění P vln; 9,0 – 10,0 mmol/l (19)



- „Sinusoidální kmit“ - $K > 10$ mmol/l (19) neslučitelné se životem

2.6. Diagnostika ASL

ASL představuje závažný problém dnešní medicíny. Úspěšná léčba je založena na včasném rozpoznání nemoci. V klinické nefrologii se začínají objevovat nové diagnostické a léčebné postupy, které umožňují určit časné stadium funkčního poškození ledvin ischemického či toxického původu. Většina nemocných je hospitalizována ve specializovaných zařízeních, kde je možné přesně monitorovat stav pacienta včetně biochemických vyšetření a diurézy. To umožnilo vypracovat nová kritéria pro ASL. Pro ASL je nově používáno označení „AKI“ (acute kidney injury). AKI je častou komplikací hospitalizovaných pacientů. Přítomnost AKI výrazně zvyšuje mortalitu. Toto onemocnění získané v nemocnici postihuje 5-7 % hospitalizovaných pacientů. U pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče se AKI rozvíjí u 36-67 %. Prevence je velmi důležitá. Ohroženi jsou pacienti s chronickým onemocněním ledvin, chronickým srdečním selháním a cukrovkou. Nejčastěji se na vzniku AKI podílejí sepsa, výrazná hypovolemie a nefrotoxické léky. (20, 21)

Pro obtížnost měření GF je pro charakteristiku jednotlivých stadií poškození ledvin používána hladina sérového kreatininu. Stadia poškození ledvin jsou definována podle RIFLE kritérií (**R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss, **E**nd – stage Kidney disease) a AKI podle závažnosti do třech stadií. Kritéria RIFLE a AKI jsou uvedena v tab. č. 6. (3, 18, 20)

RIFLE	S Kreatinin v séru ($\mu\text{mol/l}$) GF (ml/s)	Diuréza (ml/h)	AKI – stadia
Riziko (R isk)	$S_{\text{kr}} > \text{o } 50 \%$ $\text{GF} < \text{o } 25 \%$ V průběhu 1 – 7 dní	-oligurie – $D < 0,5$ ml/kg/h min. 6h -neoligurie – diuréza zachována	I. stadium
Poškození ledvin (I njury)	$S_{\text{kr}} > 100 \%$ $\text{GF} < \text{o } 50\%$	-oligurie – $D < 0,5$ ml/kg/h min.12h -neoligurie – diuréza zachována	II. stadium
Selhání ledvin (F ailure)	$S_{\text{kr}} > 200\%$ $\text{GF} < \text{o } 75\%$	-oligurie – $D < 0,5$ ml/kg/h déle než 24 h -neoligurie - diuréza zachována vyjímečně	III. stadium
Ztráta funkce ledvin (L oss)	ASL ASL s asfunkcí delší než 4 týdny	anurie či oligurie	
Terminální selhání funkce (E nd – stage kidney disease)	asfunkce trvající déle než 3 měsíce	anurie či oligurie	

Tabulka č. 6: Kritéria RIFLE a stadia AKI podle nové klasifikace (3, 16, 18, 20)

3. Laboratorní diagnostické metody u ASL

Laboratorní vyšetření umožňují získat informace o závažnosti ASL a provedení diferenciální diagnostiky příčin tohoto onemocnění. Na základě laboratorních vyšetření je možné sledovat účinnost daného terapeutického postupu a zamezit tak případnému iatrogennímu poškození. Pro diagnózu ASL je základním kritériem zvýšení plazmatické koncentrace kreatininu a plazmatické koncentrace urey. Nejpresnějším ukazatelem je pokles GF. (15, 16)

3.1. Močovina (urea)

Urea je konečný metabolit aminokyselin. Vzniká v játrech během močovinového cyklu. Močovina se vylučuje pomocí GF, přičemž se asi 40 % profiltrovaného množství v tubulech zpětně resorbuje spolu s vodou. Fyziologické hodnoty se pohybují mezi 2,5 – 8,3 mmol/l. U dětí je toto referenční rozmezí nižší. (22)

3.1.1 Plazmatická koncentrace urey

Plazmatická koncentrace urey špatně vypovídá o hodnotě GF. Tato hodnota je závislá na rychlosti průtoku moči tubulárním aparátem, tedy na velikosti diurézy. Pokud dojde k prerenálnímu selhání, urea se snadněji resorbuje vlivem pomalé rychlosti průtoku moči tubulárním aparátem. To vede k poklesu GF. Zvýšená koncentrace plazmatické urey je způsobena buď její nadměrnou tvorbou nebo poruchou vylučování ledvinami. Tyto příčiny se mohou kombinovat. K nárůstu koncentrace plazmatické urey může docházet i při normální hodnotě GF vlivem léků (např. steroidů), krvácení do GIT nebo po traumatech. (16, 22)

3.2 Kreatinin

Kreatinin vzniká ve svalové tkáni. Při fyziologické koncentraci se vylučuje ledvinami a při průtoku tubuly se jeho koncentrace v primární moči nemění. Při zvýšené kreatinemii nastává vylučování kreatininu tubulární sekrecí. Za nejběžnější funkční zkoušku ledvin je považováno vyšetření známé jako clearance endogenního kreatininu. (16, 22)

3.2.1 Plazmatická koncentrace kreatininu

V současné klinické praxi je tato metoda pro stanovení AKI nejčastější, protože umožňuje velmi přesný odhad hodnoty GF. Sérová koncentrace kreatininu velmi dobře koreluje s hodnotou GF. (3, 16, 22)

Zvýšená koncentrace sérového kreatininu je výrazná u chronického selhání ledvin. U akutního selhání je kreatinémie zvýšená jen mírně. (22)

Při akutních změnách funkce ledvin není tato hodnota spolehlivým ukazatelem. Koncentrace kreatininu v séru může kolísat v závislosti na věku, hmotnosti a pohlaví pacienta. Ve zhodnocení se proto musí brát na tyto hodnoty ohled. Ženy mají hodnoty kreatininu nižší než muži, protože mají méně svalové hmoty. Výrazně nízké hodnoty kreatinémie můžeme nalézt v dětském věku. (3, 16, 22)

Vzájemnou korelaci kreatininu a GF mohou ovlivnit některá onemocnění a medikace. Např. při akutní GN se zvyšuje sekrece kreatininu a tím dochází k falešnému snížení hodnoty sérového kreatininu. (16)

3.2.2 Stanovení kreatininu v moči

Stanovení kreatininu v moči se užívá ve třech případech:

- Clearance endogenního kreatininu při odhadu GF
- Odhad úplnosti sběru moči – kreatinin v moči vztažený na 1 kg hmotnosti, tato hodnota se pohybuje v úzkém rozmezí, při neúplném sběru je naměřená hodnota o 30 % menší než očekávaná hodnota
- Standardizace odpadu látek močí – pokud chybí sběr moči (22)

3.2.3 Clearance endogenního kreatininu

Clearance endogenního kreatininu se nejčastěji používá pro odhad GF. Fyziologické hodnoty se pohybují v rozmezí mezi 1,33 – 3,34 ml/s v závislosti na věku a pohlaví. (16, 22)

Výpočet clearance endogenního kreatininu:

$$\frac{U}{(t * 3600)} * U_{\text{kreat}} * 1000 / P_{\text{kreat}} * 1,73 / \text{BSA}$$

- U - Objem moči (ml)
- t - doba sběru moči (v hodinách - násobeno 3600 pro převod na sekundy)
- U kreat - koncentrace kreatininu ve sbírané moči (mmol/l – násobeno 1000 pro převod na $\mu\text{mol/l}$)
- P kreat – koncentrace kreatininu v plazmě ($\mu\text{mol/l}$)
- BSA (body surface area) – tělesný povrch (m^2)
- $1,73/\text{BSA}$ – přepočet na standartní tělesný povrch $1,73 \text{ m}^2$ (22,23)

3.3 Posouzení kompletního krevního obrazu a koagulačních parametrů

Při ASL je obvyklý zvýšený počet bílých krvinek – leukocytóza. K určení prvotní příčiny mohou pomoci odchylky v ostatních krevních řadách:

- Penízkovatění erytrocytů, anémie – mnohočetný myelom
- Snížení hladiny bílých krvinek (leukopenie) se současným úbytkem krevních destiček (trombocytopenie) – systémový lupus erythematosus
- Zvýšený počet eozinofilních granulocytů (eozinofilie) – alergická intersticiální nefritida (16)

Koagulační poruchy jsou příznakem pro onemocnění jater nebo hepatorenální syndrom.(16)

3.4 Mikroskopický rozbor moči

Mikroskopický rozbor moči a posouzení buněčnosti močového sedimentu je důležitým ukazatelem pro diferenciální diagnostiku ASL. (16)

- normální močový sediment – prerenální nebo postrenální selhání, HUS
- granulární válce – ATN, GN
- erytrocytární válce – GN
- leukocytární válce – pyelonefritida, akutní intersticiální nefritida
- eosinofilurie – akutní intersticiální nefritida
- krystalurie – etylenglykol, radiokontrastní látky, kyselina močová (16)

3.5 Biochemické vyšetření krve

V souvislosti s ASL lze pozorovat zvýšení kreatinfosfokinázy u rabdomyolýzy a infarktu myokardu. Hepatorenální syndrom provází zvýšení jaterních transamináz. Při ASL je obvyklá středně závažná hypokalcemie. Hyperkalemie je u ASL častou komplikací. (16)

3.6 Výdej moči

Změny v diuréze korelují s ASL špatně. Neoligurické ASL se vyskytuje u 50 - 60% případů. Rozdělení podle diurézy však pomáhá při diferenciální diagnostice. Rozlišujeme:

- anurické ASL (<100 ml/24 hodin) – obstrukce vývodných močových cest, RPGN
- oligurické ASL (100 – 400 ml/24 hodin) – prerenální selhání, hepatorenální syndrom
- neoligurické ASL (>400 ml/24 hodin) – akutní GN, ATN, rabdomyolýza (16)

3.7 Biochemické vyšetření moči

Toto vyšetření je důležité pro diferenciální diagnostiku prerenálního ASL od ATN. Na základě biochemického vyšetření je možné zvolit vhodný terapeutický postup. Toto vyšetření by mělo být provedeno před podáváním diuretik. Močový nález svědčící pro prerenální ASL a ATN je uveden v tabulce č. 7. (16)

	prerenální ASL	ATN
specifická hmotnost moči	> 1,018	< 1,012
osmolalita moči (mOsm/kg H ₂ O)	> 500	< 500
koncentrace sodíku v moči (mmol/l)	< 15 - 20	> 40
močový / plazmatický poměr kreatininu (μmol/l)	> 40	< 20

Tabulka č. 7: Nálezy svědčící pro prerenální azotémii nebo ATN (16)

3.8 Výpočet frakční exkrece sodíku (FE Na)

Výpočet FE Na umožňuje zhodnotit clearance kreatininu a Na, filtraci i reabsorpci Na. Zvýšená hodnota FE Na může předcházet oligurické fázi ASL. (16)

Výpočet FE Na:

$$\text{FE Na} = (\text{močový Na} / \text{plazmatický Na}) / (\text{močový kreatinin} / \text{plazmatický kreatinin})$$

- FE Na < 1% - prerenální ASL
- FE Na > 1% - ATN (16)

4. Závěr

Ledviny jsou životně důležitým orgánem. Jsou důležité pro udržení homeostázy. Při jejich poškození může docházet k řadě komplikací. ASL je stálým problémem dnešní medicíny, které ohrožuje pacienty na životech. Podlé příčin se dělí ASL na prerenální, renální a postrenální, z nichž nejčastěji se vyskytuje prerenální. Podle lékařů je důležité nepodceňovat prevenci. Včasné odhalení nemoci je základ úspěšné léčby. Pro připomenutí důležitosti ledvin se každoročně druhý čtvrtek v březnu koná Světový den ledvin. Při této příležitosti si mohou zájemci nechat změřit krevní tlak a jednoduchým testem vyšetřit moč a krev.

5. Seznam literatury:

1. Tesař V., Schück O. et al. – Klinická nefrologie, 1. vydání, Grada Publ., Praha 2006, ISBN 80-247-0503-6, s. 451- 475
2. Teplan V. et al. – Metabolismus a ledviny, 1. vydání, Grada Publ., Praha 2000, ISBN 80-7169-731-1, 416 s.
3. Teplan V. – Akutní poškození ledvin – nová nomenklatura a biomarkery poškození, příloha: Lékařské listy, LL 13/2009
4. Teplan V. – Akutní stavy v nefrologii, 1.vydání, Triton, Praha 1999, ISBN 80-7254-027-0, s. 11- 41
5. Teplan V. – Nefrologie, 1. vydání, Triton, Praha 2003, ISBN 80-7254-422-5, s. 13 – 43, 120 - 132
6. Tesař V. et al. – Nefrologie, 1. vydání, Galén, Praha 2003, ISBN 80-7262-209-9, s. 9 – 18 a 80 - 94
7. Schück O. – Nefrologie pro praktické lékaře, 1. vydání, SCIENTIA MEDICA, Praha 1993, ISBN 80-85526-21-2, s. 109-121
8. Glutathion as an antioxidant in inorganic mercury induced nephrotoxicity. Jan AT, Ali A, Haq Q., J Postgrad. Med., 57, 2011 s.72 - 77
9. Doležel Z., Lenka Kopečná – Akutní selhání ledvin u dětí: současné léčebné postupy, 1.vydání, Mikada, Brno 2000, ISBN 80-7013-307-4, strana 5 – 15
10. Free radical introduction,
<http://www.exrx.net/Nutrition/Antioxidants/Introduction.html> (29.3.2011)
11. Janda J. et al. – Dětská nefrologie, 1. vydání, Galén, Praha 2006, ISBN 80-7262-378-8, s. 207 – 223
12. Doležel Z. – Akutní a chronické selhání ledvin, Pediatrie pro praxi 2002/6, s. 293 - 295
13. Bláhová K. et al. – Hemolyticko – uremický syndrom, 1. vydání, Triton, Praha 2000, ISBN 80-7254-094-7, strana 8 - 62
14. Tom G. Obrig - Escherichia coli Shiga Toxin Mechanisms of Action in Renal Disease, Published in final edited form as: Toxins 2010, 2/12, s. 2769 - 2794
15. Opatrný K., Novák I., Wirth J., Polanská K. – Akutní selhání ledvin, projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3, 2002, reg. č. o/025/264, s. 2 - 6

16. Krejčí K., Zadražil J., Sadek Al-Jabry, Horčíčka V. jr., Šterbl P., Hrubý M. – Akutní selhání ledvin, Interní med. 2007, 2: 84 - 87
17. Hulín et al. – Patofyziologie, 5. aktualizované a rozšířené vydání, SAP 1998, 1140 stran, ISBN 80-88908-07-8, strana 681 – 734
18. Ryšavá R, Brejtník P. et al. – Základy nefrologie, Praha 2011, ISBN 978-80-86998-46-6, s. 8 - 9
19. Speciální patofyziologie ledvin – Akutní a chronické selhání ledvin, prezentace dostupná na: www.med.muni.cz/patfyz/powerpnt/0607/ASL2007.ppt, (15. 2. 2011)
20. Teplan V., Tribušek J. - Akutní poškození a selhání ledvin: nové biomarkery v časně diagnostice, ZDN - archiv: Postgraduální medicína 09/2010
21. Matějovič M. – Ochrana ledvin před akutním poškozením - co lze použít v praxi?, Interní Med. 2010; 12(4), s. 220 - 222
22. Racek J. – Klinická biochemie, 1. vydání, Praha: Galén, 1999, ISBN 80-7262-023-1, 317 s.
23. Medicínské vzorce, dostupné na :http://www.nefrologie.eu/cgi-bin/main/read.cgi?page=medicinske_vzorce (17.4.2011)